# Сандостатин и Сандостатин ЛАР при метаболических, нейроэндокринных и онкологических заболеваниях

**Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К.**

ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

**Резюме.** Октреотид – это синтетический аналог гормона гипоталамуса соматостатина. Этот нейропепид широко распространен в органах человека и животных, как в ЦНС, так и на периферии, что определяет его потенциальные регуляторные функции. В 1987 году была получена первая регистрация препарата октреотида, препарат Сандостатин, для лечения акромегалии и карциноидных опухолей. В 1997 году появилась депо форма октреотида – Сандостатин ЛАР. В настоящее время препараты нашли свое применение во многих областях медицины при различных метаболических, нейроэндокринных и онкологических заболеваниях. *Ключевые слова: соматостатин, октреотид, Сандостатин, Сандостатин ЛАР, акромегалия, нейроэндокринные опухоли, ожирение.*

**Resume.** Octreotide is a synthetic analog of hypothalamic hormone somatostatin. This neuropeptide is widely distributed in humans and animals in central nervous system and periphery, which defines its potential regulatory functions. In 1987 the first registration was received for octreotide preparation, Sandostatin, for treatment of acromegaly and carcinoid tumors. In 1997 a long lasting form of octreotide appeared – Sandostatin LAR. At the present time both preparations have found their use in multiple areas of medicine for treatment of different metabolic, neuroendocrine and oncologic diseases. *Keywords: somatostatin, octreotide, Sandostatin, Sandostatin LAR, acromegaly, neuroendocrine tumors, obesity*

## Введение

Середина последнего столетия ознаменовалась грандиозным прогрессом в открытии, описании и синтезе нейропептидов. Это стало возможным только после появления сложных аналитических и изоляционных технологий. Доли гипофиза стали в своем роде сокровищницей для изучения различных пептидов, но позже еще больше количество регуляторных гормонов было обнаружено и в других органах и тканях, таких как желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), центральная нервная система (ЦНС).

В 1973 г. исследовательские работы Brazeau и Guillemin обнаружили антагонист рилизинг фактора для гормона роста – 14 аминокислотный белок, содержащий мостик из цистеиновых остатков, который они назвали соматостатин [9]. Этот нейропепид оказался широко распространен в органах человека и животных, как в ЦНС, так и на периферии, что указывало на его потенциальные регуляторные функции [13], но в то время дальнейшее изучение этого гормона было невозможно, ввиду его очень короткого времени полужизни в крови.

Дальнейшее изучение роли соматостатина стало реальностью только после синтеза его стабильных и более активных аналогов. Было обнаружено, что соматостатин регулирует функции нескольких эндокринных и экзокринных желез. Воздействуя на гипофиз, он подавляет секрецию гормона роста (ГР) и тиреотропного гормона (ТТГ) [10]. Соматостатин также секретируется клетками поджелудочной железы и кишечника, где ингибирует секрецию ряда других гормонов ЖКТ [41]. Его регуляторная роль опосредуется через пять различных рецепторов, которые экспрессируются в тканеспецифической манере. Соматостатиновые рецепторы широко представлены в нейроэндокринных и гастро-энтеро-панкреатических опухолях, опухолях другого происхождения, активированных лимфоцитах при аутоиммунных заболеваниях, а также в норме экспрессируются по ходу ЖКТ, эндокринными и экзокринными клетками поджелудочной железы [10, 16, 45].

После воссоздания его трехмерной структуры, путей ферментативной деградации и определения минимальной длины полипептидной цепи, необходимой для сохранения активности природного гормона, с начала 1974 г. было синтезировано большое количество его аналогов. Команда исследователей под руководством Sandoz начали свою работу с синтеза гексапептида Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys, и путем систематического удлинения его N и C концов в 1980 г. они получили наиболее стабильный и активный аналог соматостатина H-DPhe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-OI – октреотид, селективно воздействующий на рецепторы к соматостатину 2 и 5 подтипов (рис. 1). Октреотид более эффективно блокировал секрецию гормона роста, чем нативный соматостатин, обладал достаточной стабильностью *in vivo*, поэтому был отобран для дальнейших клинических исследований [33, 46].

В 1987 г. была получена первая регистрация препарата октреотида, препарат Сандостатин, для лечения

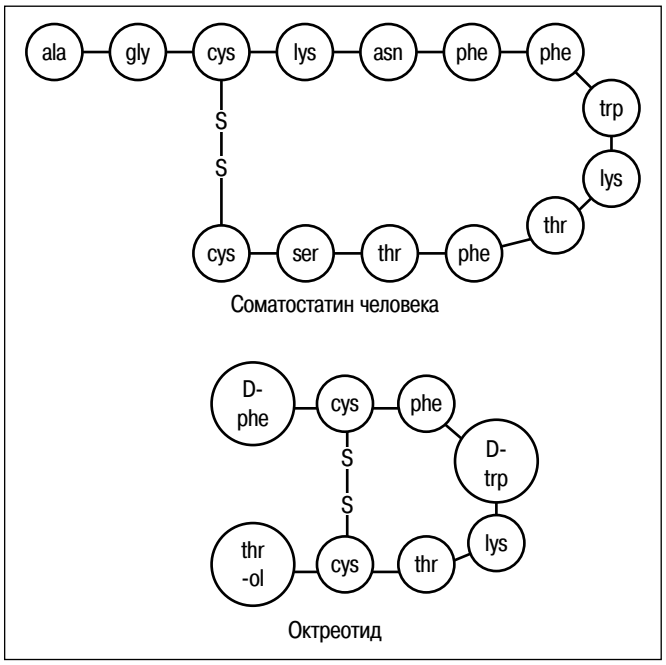


Рис. 1. Структурные формулы соматостатина человека и октреотида

акромегалии и карциноидных опухолей. В 1997 г. появилась депо форма октреотида – Сандостатин ЛАР, позволяющая вводить препарат *в/м* 1 раз в 28 дней вместо *п/к* введения 3 раза в день. В настоящее время препараты нашли свое применение в различных областях медицины при различных метаболических, нейроэндокринных, онкологических заболеваниях, речь о которых пойдет ниже.

## Акромегалия

Акромегалия – заболевание, развивающееся вследствие повышенной секреции ГР опухолью гипофиза, который действует на ткани и клетки организма напрямую или через инсулиноподобный фактор роста 1 типа (ИФР-1), синтезируемый печенью под воздействием ГР. Акромегалия это хроническое заболевание с большим количеством сопутствующих патологий, включающих сердечнососудистые и онкологические заболевания, нарушения углеводного обмена, артропатии и др. При этом уровень смертности при акромегалии в 2–4 раза выше такового для общей популяции и в основном является следствием осложнений сердечнососудистой патологии [3, 7]. Лечение, нормализующее уровни ИФР-1 и снижающее концентрацию ГР менее 2,5 нг/мл, приводит к снижению смертности до общепопуляционных значений [22, 42].

В настоящее время аналоги соматостатина являются наиболее эффективной имеющейся терапией для лечения акромегалии у пациентов при невозможности проведения оперативного лечения или отсутствии ремиссии заболевания после операции. Сандостатин был первым представителем этой группы препаратов для лечения акромегалии. Вначале он применялся подкожно в дозах от 100 до 500 мкг три раза в день. С появлением Сандостатина ЛАР лечение пациентов с акромегалией стало более эффективным: биохимический контроль заболевания достигается у 50–70% пациентов [1]. В двух независимых исследованиях было показано, что Сандостатин ЛАР уменьшает размеры опухоли с медианой 36% после 48 нед лечения и более чем на 20% уже после первых 24 нед терапии [12, 28].

## Нейроэндокринные опухоли

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – опухоли, происходящие из энтерохромаффинных клеток эпителиальной выстилки желудочно-кишечного и респираторного тракта (*син.* клетки Кульчицкого), имеющих нейроэндокринное происхождение. Эти клетки выделяют множество гормонов, секретируют и запасают серотонин. НЭО встречаются очень редко, с распространенность в популяции менее 1%. Группа НЭО достаточно гетерогенна, к ней относят:

- Синдромы множественных эндокринных неоплазий 1 и 2 типа (МЭН 1 и 2)/медуллярная карцинома щитовидной железы
- Карциноиды
- Опухоли островкового аппарата поджелудочной железы
- Феохромоцитома/параганглиома
- Низко дифференцированный/мелкоклеточный/атипичный карциноид легких
- Мелкоклеточный рак легкого
- Карцинома из клеток Меркеля

Клинически эти опухоли подразделяются на две группы: функционально активные и функционально неактивные. Первые производят различные активные вещества, такие как пептидные гормоны или серотонин, которые ответственны за появление клинических симптомов. Действие этих веществ на организм может быть причиной смерти пациента, независимой от роста и пролиферации опухоли. Сандостатин является эффективным средством, способным контролировать клинические симптомы НЭО. Было показано, что Сандостатин значимо уменьшает клинические симптомы у 30–70% пациентов в основном путем подавления секреции гормонов опухолью [36]. Исследование PROMID (Плацебо контролируемое, проспективное, рандомизированное исследование противоопухолевой эффективности октреотида у пациентов с метастатическими НЭО средних отделов ЖКТ) показало, что Сандостатин ЛАР по сравнению с плацебо значимо снижает риск прогрессии (на 66%) и удваивает время до рецидива заболевания (продолжительность безрецидивного периода при лечении Сандостатином ЛАР 14 мес *vs.* 6 мес в группе плацебо.

Карциноид – это вид наиболее часто встречаемых НЭО, обладающий медленным ростом. Гистология опухолей неоднозначная, и злокачественность, как правило, определяется по наличию метастазов. Многие карциноидные опухоли обнаруживаются случайно или по наличию симптомов, связанных с выбросом гормонов, секретирующихся опухолью [14].

Карциноидный синдром – это симптомокомплекс, включающий приливы жара, диарею, бронхоспазм, тахикардию и фиброз правых отделов клапанного аппарата сердца, возникающий в ответ на выброс опухолью серотонина и калликреина. Карциноидный криз, в свою очередь, является тяжелым, жизнеу-

грожающим эпизодом карциноидного синдрома [8]. Карциноидные опухоли как правило очень медленно растут, и даже после выявления метастазов продолжительность жизни пациентов может составлять более 30 лет. Продолжительность жизни и ее качество зачастую ограничены именно проявлениями и последствиями выбросов серотонина. Назначение Сандостатина ЛАР позволяет контролировать большинство проявлений карциноидного синдрома и предотвращать развитие карциноидного криза [30, 34, 36].

Согласно Британским рекомендации по лечению НЭО (UK Network on Neuroendocrine Tumours) для предотвращения карциноидного криза при проведении оперативного лечения карциноидной опухоли необходимо профилактическое введение октреотида в виде постоянной инфузии в течение 12 час до и 48 час после операции. Применение октреотида по этой схеме также рекомендуется при операциях на гастриномах, эмболизации печеночной артерии при множественных неоперабельных и гормонально активных НЭО [36].

Опухоли поджелудочной железы, секретирующие вазоинтестинальный пептид (ВИП), называемые ВИПомами, встречаются в популяции с частотой 1 случай на 10 миллионов [24]. ВИПомы проявляются секреторной диареей: водянистым стулом (>3 литров в сутки), гипокалиемией, ахлоргидрией и реже гиперкальциемией. Этот комплекс симптомов, вследствие гиперпродукции ВИП, получил название панкреатической холеры или синдром Вернера-Моррисона. Основную опасность при ВИПомах представляют дегидратация и электролитные нарушения [31].

Сандостатин значительно уменьшает проявления секреторной диареи и может уменьшить размеры опухоли и ее локальные эффекты [2]. В рекомендациях UK Network on Neuroendocrine Tumours также указывается на высокую эффективность даже низких доз октреотида в контроле диареи у пациентов с ВИПомами [36].

Инсулиномы – опухоли из бета-клеток поджелудочной железы проявляются тощаковым гипогликемическим синдромом. Назначение Сандостатина пациентам с инсулиномами приводит к изменению концентрации глюкозы в крови, как в сторону повышения, так и в сторону снижения. Это объясняется тем, что инсулиномы только в половине случаев экспрессируют рецепторы к соматостатину, а также тем, что аналоги соматостатина могут влиять на секрецию контринсулярных гормонов. Гипогликемические эпизоды могут быть предотвращены частыми приемами пищи, содержащей сложные углеводы, в дооперационном периоде. Лечение Сандостатином при инсулиноме показано при положительной сцинтиграфии с октреотидом (ОктреоСкан) или при отсутствии визуализации опухоли, а также в случаях злокачественных инсулином с метастазированием и инсулином в составе МЭН 1 под пристальным контролем клинического эффекта [40, 44].

Гастриномы, как правило, могут удовлетворительно контролироваться приемом препаратов из группы ингибиторов протонной помпы, но в случае неадекватного контроля в качестве дополнительной терапии возможно назначение Сандостатина ЛАР [30].

### Низидиобластоз

Низидиобластоз – это врожденная гиперплазия инсулин-секретирующих клеток Лангерганса поджелудочной железы, приводящая к повторяющимся эпизодам тяжелой гипогликемии. Болезнь проявляется, как правило, в первые месяцы жизни ребенка и представляет непосредственную угрозу жизни. Еще недавно методом лечения этого заболевания была тотальная/субтотальная панкреатэктомия, следствием которой было развитие сахарного диабета и недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы [35]. В настоящее время выделено две формы заболевания: диффузная и локальная. Последняя является, по-видимому, инсулиномой раннего детского возраста и имеет более благоприятный прогноз, поскольку ребенка можно полностью вылечить операцией. К сожалению, непростой задачей является визуализация локальной формы низидиобластоза. Низидиобластоз хорошо контролируется введением октреотида, что позволяет избежать удаления или субтотальной резекции поджелудочной железы, выиграть время до выявления объемного образования и удаления опухоли [15].

### Профилактическое применение при оперативных вмешательствах на поджелудочной железе

Много споров вызывает вопрос о необходимости профилактического применения октреотида при оперативных вмешательствах на поджелудочной железе. В опубликованном кохрановском обзоре по этой проблеме авторы, изучив 17 рандомизированных, контролируемых исследований пришли к выводам, что применение аналогов соматостатина в периоперационном периоде снижает частоту осложнений и необходимости панкреатической фистулы, но не оказывает влияния на смертность. Применение аналогов соматостатина у пациентов с онкологией поджелудочной железы достоверно уменьшает продолжительность госпитализации. Поэтому применение аналогов соматостатина в рутинной практике при оперативных вмешательствах на поджелудочной железе авторами рекомендуется только при онкологических заболевания, в остальных случаях – по показаниям [20].

### Диарейный синдром

Рефрактерная хроническая диарея, не поддающаяся специфичной антибактериальной терапии или лечению стандартными неспецифическими препаратами представляет, в большинстве случаев, серьезную клиническую проблему. Этиология этой патологии весьма разнообразна: применение химиотерапевтических препаратов, радиотерапия, СПИД-ассоциированная диарея, цитомегаловирусный колит, синдром короткой толстой кишки, илео- и еюностомия, dumping-синдром, синдром «трансплантат против хозяина» [4, 18, 29]. Октреотид благодаря своим свойствам подавлять гастроинтестинальную сократительную способность и снижать кишечную секрецию эффективно уменьшает диарейный синдром даже при отсутствии эффективности стандартного лечения лоперамидом

и пробиотиками. Анализ экономических затрат на лечение показал, что назначение Сандостатина при рефрактерной хронической диарее в итоге приводит к намного меньшим затратам на лечение, так как снижается необходимость в проведении инфузионной терапии, парентерального питания и госпитализации, пациентам также может быть продолжена химиотерапия в необходимом объеме [5, 85].

### Кишечная непроходимость

Результаты нескольких рандомизированных исследований также показали, что октреотид полезен в лечении пациентов с неоперабельной опухолевой непроходимостью кишечника в качестве препарата выбора для подавления желудочнокишечной секреции [38].

### Кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода

Несколько метаанализов показали, что октреотид эффективен при лечении пациентов с острым кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода. Imperiale и сотрудники (1995) и Corley и коллеги (2001) показали, что октреотид более эффективен и безопасен в подобной ситуации, чем вазопрессин или синтетический аналог вазопрессина, терлипрессин [11, 23]. В исследовании Gross и соавт. (2001) утверждается отсутствие разницы в эффективности склеротерапии и лечения октреотидом пациентов с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода, и препарат рекомендуется в качестве первой линии терапии в случае невозможности немедленного проведения лигирования кровоточащих сосудов [6, 19].

### Поликистозная болезнь почек и печени

Аутосомно-доминантная болезнь почек (ADPKD) и аутосомно-доминантная болезнь печени (ADPLD) – заболевания, характеризующиеся образованием кистозных полостей в почках и печени с прогрессивным снижением функции этих органов. Какого-либо специфического лечения этих заболеваний не существует. В рандомизированных, плацебо контролируемых исследованиях было показано, что назначение октреотида позволяет замедлить рост кистозных полостей и повысить качество жизни пациентов [21, 39]. Препараты других групп (иммуносупрессанты, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II) также проходят клинические испытания у пациентов с ADPKD и ADPLD, но сравнительных исследований с октреотидом не проводилось [21].

### Ожирение

Ожирение – это заболевание, происходящее от нарушения энергетического баланса. Инсулин, важный компонент регуляции энергетических путей, который способствует формированию запасов энергетических субстратов в жировой ткани и поэтому является потенциальной мишенью фармакотерапии. Октреотид связывается с рецепторами к соматостатину 5 подтипа на мембранах бета-клеток, что ограничивает секрецию инсулина и, в конечном итоге, может снижать адипогенез. Препарат также снижает эвакуацию пищи из желудка и, тем самым, повышает чувство насыщения [17].

В литературе приведено несколько работ по изучению эффективности Сандостатина в лечении детей с гипоталамическим ожирением. Одним из предположительных механизмов развития гипоталамического ожирения является гипоталамическая дисфункция при опухолях, затрагивающих гипоталамические структуры (краниофарингиомы, герминомы и др.), при которой происходит активация вагальных центров, что приводит к гиперинсулинемии и повышению массы тела.

Lustig и соавт. (1999) применяли Сандостатин для лечения восьми детей с избыточной массой тела вследствие гипоталамической дисфункции для снижения гиперсекреции инсулина. У детей, участвовавших в исследовании, наблюдалась прибавка массы тела на 6 кг в течение 6 мес, предшествовавших лечению Сандостатином, и снижение массы тела на 4,8 кг в течение последующих 6 мес лечения [27]. Снижение веса коррелировало со снижением секреции инсулина, оцениваемой по тесту толерантности к глюкозе. После открытого исследования этими же авторами было предпринято рандомизированное контролируемое исследование. Детям с гипоталамическим ожирением назначался Сандостатин в дозе 5–15 мкг/кг/день или плацебо в течение 6 мес. В группе лечения набор массы тела составил 1,6 кг, а в группе контроля 9,1 кг. Причем, положительный эффект терапии был выше у индивидуумов с более выраженной инсулинорезистентностью [26].

В другом рандомизированном исследовании, включавшем 172 пациента с подтвержденной инсулинорезистентностью без патологии гипоталамо-гипофизарной области, пациенты после периода скрининга были разделены на группы для получения 20, 40 или 60 мг Сандостатина ЛАР ежемесячно в течение 6 мес. Наибольшая потеря массы тела составляла от 3,5% до 3,8% от исходных значений для доз 40 и 60 мг в месяц, соответственно. По сравнению с группой плацебо наблюдались статистически значимые отличия, но недостаточные для получения разрешения FDA на применение Сандостатина ЛАР при ожирении [25].

У детей с синдромом Прадера-Вилли, достаточно распространенным генетическим заболеванием, проявляющимся гиперфагией, гипергрелинемией, выраженным ожирением и другими эндокринными нарушениями, применение Сандостатина не вызывало уменьшение гиперфагии и набора массы тела, но наблюдалась нормализация уровней грелина в крови. В качестве причины отсутствия снижения веса предполагается снижение при лечении также PYY, желудочно-кишечного гормона насыщения [43].

Таким образом, Сандостатин является уникальным препаратом, обладающим широким терапевтическим спектром при различных метаболических, нейроэндокринных, онкологических и многих других заболеваниях.

## Литература


1. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. Endocr Pract. 2004;10:213–225.
2. Adam N, Lim SS, Ananda V, Chan SP. VIPoma syndrome: challenges in management. Singapore Med J. 2010 Jul;51(7):e129–32.
3. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. Clin Endocrinol (Oxf). 1980 Jan;12(1):71–9.
4. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology. 2003;124(4):1105–1110.
5. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology. 1999;116(6):1461–1463.
6. Barkun A, Bardou M, Marshall JK, et al. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med. 2003;139(10):843–857.
7. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. Acta Med Scand. 1988;223(4):327–35.
8. Bissonnette RT, Gibney RG, Berry BR, Buckley AR. Fatal carcinoid crisis after percutaneous fine-needle biopsy of hepatic metastasis: case report and literature review. Radiology. 1990 Mar;174(3 Pt 1):751–2.
9. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science. 1973 Jan 5;179(68):77–9.
10. Bronstein MD. Acromegaly: molecular expression of somatostatin receptor subtypes and treatment outcome. Front Horm Res. 2006;35:129–34.
11. Corley DA, Cello JP, Adkisson W, et al. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. Gastroenterology. 2001;120(4):946–954.
12. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, Barausse M, Albizzi M, Dallabonzana D, Pedroncelli AM. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jul;88(7):3090–8.
13. Dalm VA, Hofland LJ, Lamberts SW. Future clinical prospects in somatostatin/cortistatin/somatostatin receptor field. Mol Cell Endocrinol. 2008 May 14;286(1–2):262–77.
14. Fazio N, Cinieri S, Lorizzo K, Squadroni M, Orlando L, Spada F, Maiello E, Bodei L, Paganelli G, Delle Fave G, de Braud F. Biological targeted therapies in patients with advanced enteropancreatic neuroendocrine carcinomas. Cancer Treat Rev. 2010 Nov;36 Suppl 3:S87–94.
15. Fékété CN, de Lonlay P, Jaubert F, Rahier J, Brunelle F, Saudubray JM. The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. J Pediatr Surg. 2004 Mar;39(3):267–9.
16. Florio T. Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors (SSTRs) in neuroendocrine tumors. Front Biosci. 2008 Jan 1;13:822–40.
17. Foxx-Orenstein A, Camilleri M, Stephens D, and Burton D (2003) Effect of a somatostatin analog on gastric motor and sensory functions in healthy humans. Gut 52: 1555–1561.
18. Fried M. Octreotide in the treatment of refractory diarrhea. Digestion. 1999;60 Suppl 2:42–6.
19. Gross M, Schiemann U, Muhlhofer A, Zoller WG. Meta-analysis: Efficacy of therapeutic regimens in ongoing variceal bleeding. Endoscopy. 2001;33(9):737–746.
20. Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Somatostatin analogues for pancreatic surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2010;2:CD008370.
21. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. J Am Soc Nephrol. 2010;21(6):1052–1061.
22. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Feb;89(2):667–74.
23. Imperiale TF, Teran JC, McCullough AJ. A meta-analysis of somatostatin versus vasopressin in the management of acute esophageal variceal hemorrhage. Gastroenterology. 1995;109(4):1289–1294.
24. Krejs GJ. VIPoma syndrome. Am J Med. 1987;82:37–48.
25. Lustig RH, Greenway F, Velasquez-Mieyer P, Heimburger D, Schumacher D, Smith D, Smith W, Soler N, Warsi G, Berg W, et al. (2006) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of a long-acting formulation of octreotide in promoting weight loss in obese adults with insulin hypersecretion. Int J Obes (Lond) 30: 331–341.
26. Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, Christensen RK, Kaste SC, Schreiber RE, Rai SN, Lensing SY, Wu S, and Xiong X (2003) Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 88: 2586–2592.
27. Lustig RH, Rose SR, Burghen GA, Velasquez-Mieyer P, Broome DC, Smith K, Li H, Hudson MM, Heideman RL, and Kun LE (1999) Hypothalamic obesity caused by cranial insult in children: altered glucose and insulin dynamics and reversal by a somatostatin agonist. J Pediatr 135(Pt 1): 162–168.
28. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, Patocs A, Petersenn S, Podoba J, Safari M, Wardlaw J; SMS995B2401 Study Group. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Jun;66(6):859–68.
29. Muehlbauer PM, Thorpe D, Davis A, Drabot R, Rawlings BL, Kiker E. Putting evidence into practice: evidence-based interventions to prevent, manage, and treat chemotherapy- and radiotherapy-induced diarrhea. Clin J Oncol Nurs. 2009 Jun;13(3):336–41.
30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Neuroendocrine tumors. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2005. Jenkintown, PA: NCCN; 2005.
31. Norton JA, Levin B, Jensen RT. Cancer of the endocrine system. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 4th Ed. Philadelphia, PA: J.P. Lippincott Co;1993:1333–1417.
32. Peeters M, Van den Brande J, Francque S. Diarrhea and the rationale to use Sandostatin. Acta Gastroenterol Belg. 2010 Jan–Mar;73(1):25–36.
33. Pless J. The history of somatostatin analogs. J Endocrinol Invest. 2005;28(11 Suppl International):1–4.
34. Plöckinger U, Gustafsson B, Ivan D, Szpak W, Davar J; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: echocardiography. Neuroendocrinology. 2009;90(2):190–3.
35. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism. Semin Pediatr Surg. 2011 Feb;20(1):3–12.
36. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, et al.; UKNETwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. Gut. 2005;54(Suppl IV):iv1 – iv16.
37. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4656–63.
38. Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, et al. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: A prospective randomized trial. J Pain Symptom Manage. 2000;19(1):23–34.
39. Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondei P, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney Int. 2005;68(1):206–216.
40. Stephen AE, Hodin RA. Neuroendocrine tumors of the pancreas, excluding gastrinoma. Surg Oncol Clin N Am. 2006 Jul;15(3):497–510.
41. Strowski MZ, Blake AD. Function and expression of somatostatin receptors of the endocrine pancreas. Mol Cell Endocrinol. 2008 May 14;286(1–2):169–79.
42. Swearingen B, Barker FG 2nd, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Oct;83(10):3419–26.
43. Tan TM, Vanderpump M, Khoo B, Patterson M, Ghatei MA, and Goldstone AP (2004) Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 89: 4162–4165.
44. Wade AN, Cheng G, Teitelbaum U, Patel AA, Alavi A, Rickels MR. Amelioration of hypoglycemia with octreotide therapy in metastatic insulinoma with positive octreotide scan. Pancreas. 2011 Jan;40(1):173–5.
45. Wang XP, Norman MA, Brunicardi FC. Somatostatin receptors and autoimmune-mediated diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2005 Jan–Feb;21(1):15–30.
46. Wass JA, Lytras N, Besser GM. Somatostatin octapeptide (SMS 201–995) in the medical treatment of acromegaly. Scand J Gastroenterol Suppl. 1986;119:136–40.



Е.А. Пигарова — к.н.м., с.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России
E-mail: kpigarova@gmail.com

Л.К. Дзеранова — д.м.н., гл.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России
E-mail: metabol@endocrincentr.ru